

特開平11-189586

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 215/22

A 6 1 K 31/47

識別記号

A B E

A B F

F I

C 0 7 D 215/22

A 6 1 K 31/47

A B E

A B F

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 40 頁)

(21) 出願番号

特願平9-358639

(22) 出願日

平成9年(1997)12月25日

(71) 出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(72) 発明者 中 尾 豊 男

東京都渋谷区神宮前6丁目26番1号 麒麟  
麦酒株式会社医薬事業本部内

(72) 発明者 武 井 正 夫

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式  
会社医薬探索研究所内

(72) 発明者 深 町 弘 見

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式  
会社医薬探索研究所内

(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体、イソキノリン誘導体、およびシンノリン誘導体、並びに抗炎症剤および抗アレ

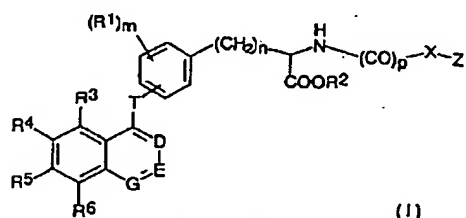
(57) 【要約】 ルギー剤

を表す)

【課題】 抗炎症剤および抗アレルギー剤として有用な化合物の提供。

【解決手段】 下記式 (I) の化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物が提供される。

【化1】

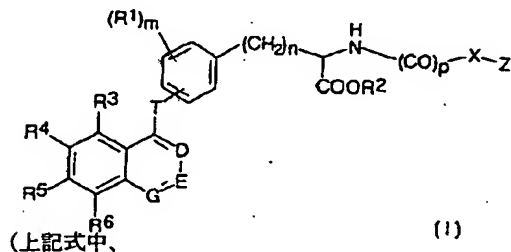


(式中、 $R^1 \sim R^6$ は置換基を表し、 $m$ は0~4の整数であり、 $D$ 、 $E$ および $G$ はそれぞれCHまたはNであり、 $T$ はOであり、 $n$ は0~6の整数であり、 $p$ は0または1を表し、 $X$ は結合、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン基、OまたはNHであり、 $Z$ は水素原子、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基または5~14員の飽和または不飽和複素環式基

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化1】



（上記式中、  
 $R^1$ は、同一または異なってもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_2-C_4$ アシル、アラルキル基、または $C_6-C_{14}$ アリールカルボニル基であり、ここで $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_2-C_4$ アシル、アラルキル基、および $C_6-C_{14}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

$m$ は、0～4の整数であり、

$R^2$ は、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、またはアラルキル基であり、ここで、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、または $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、ここで、 $C_1-C_4$ アルキル基および $C_1-C_4$ アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

$D$ 、 $E$ 、および $G$ は、同一または異なってもよく、それぞれ、CHまたはNであり、但し、 $D$ 、 $E$ 、および $G$ のうち少なくとも1つはNであり、

$T$ は、O、S、NH、または $C_1-C_4$ アルキレン基であり、

$n$ は、0～6の整数であり、

$p$ は、0または1を表し、

$X$ は、

結合、

$C_1-C_{12}$ アルキレン基、

$C_2-C_6$ アルケニレン基、

O、または

NHであり、

ここで、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基および $C_2-C_6$ アルケニレン基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ

基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、

$Z$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ヒドロキシ基、

ニトロ基、

アミノ基、

$C_1-C_{12}$ アルキル基、

$C_2-C_6$ アルケニル基、

$C_6-C_{14}$ アリール基、

$C_3-C_6$ シクロアルキル基、あるいは窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1以上の異種原子を含む5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表し、

ここで、 $C_1-C_{12}$ アルキル基および $C_2-C_6$ アルケニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、および5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_6-C_{14}$ アリールオキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基（基または基の一部としての $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく、

但し、 $X$ が、結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表すときは、 $Z$ が $C_1-C_{12}$ アルキル基または $C_2-C_6$ アルケニル基を表すことはない。）

【請求項2】 $n$ が0～2の整数を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 $R^1$ が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、 $m$ が0～2の整数を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 $R^2$ が、 $C_1-C_4$ アルキル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 $R^1$ が、ハロゲン原子またはメトキシ基を

表し、 $m$ が0～2の整数を表し、 $R^2$ が、 $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 $R^2$ が、 $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 $R^1$ が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、 $m$ が0～2の整数を表し、 $R^2$ が、 $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 $Z$ が、水素原子、 $t$ -ブチル基、フェニル基、ナフチル基、またはキノリル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 $p$ が1であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 $p$ が1であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、 $Z$ が水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 $n$ が0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、 $m$ が0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、 $p$ が1であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、 $Z$ が水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 $p$ が1であり、 $X$ がOまたはNHを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 $p$ が1であり、 $X$ がOまたはNHを表し、 $Z$ が $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニレン基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】 $n$ が0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、 $m$ が0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、 $p$ が1であり、 $X$ がOまたはNHを表し、 $Z$ が $C_1-C_{12}$ ア

ルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニレン基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】 $p$ が0であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】 $p$ が0であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、 $Z$ が水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】 $n$ が0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、 $m$ が0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、 $T$ がOを表し、かつ $T$ が結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、 $p$ が0であり、 $X$ が結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、 $Z$ が水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】下記からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパノエート、

メチル 2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペノイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

エチル 2-([4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

メチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

エチル 2-[(3, 4-ジメトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、

メチル 2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(2-フェノキシベンゾ  
 イル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(1-ナフチルカルボニ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(2-ナフチルカルボニ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(3-キノリルカルボニ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 メチル 2-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 メチル 2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(2-フルオロベンゾイ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(3-フルオロベンゾイ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(4-フルオロベンゾイ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(3-メトキシベンゾイ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(4-メトキシベンゾイ  
 ル)アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(4-トリフルオロメ  
 チル)ベンゾイル]アミノ}プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(2-ニトロベンゾイル)  
 アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(3-ニトロベンゾイル)  
 アミノ]プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-[(4-ニトロベンゾイル)

アミノ]プロパノエート、  
 メチル 2-[(3-アミノベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 メチル 2-[(2-アミノベンゾイル)アミノ]-3-  
 {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ  
 ェニル}プロパノエート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-4-キノリル)オキシ]-3-ヨードフェニル}  
 プロパノエート、  
 エチル 3-{3-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ  
 -4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(シク  
 ロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}  
 プロパノエート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニ  
 ル}プロパノエート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロフェニ  
 ル}プロパノエート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{3-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエ  
 ート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-1-イソキノリル)オキシ]フェニル}プロパ  
 ノエート、  
 エチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメ  
 トキシ-4-シンノリル)オキシ]フェニル}プロパ  
 ノエート、  
 メチル 2-{[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ  
 トキシベンゾイル]アミノ}-3-{4-(4-キノリル  
 オキシ)フェニル}プロパノエート、  
 ブチル 2-(ベンゾイルアミノ)-3-{4-[(6,  
 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロ  
 パノエート、  
 メチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-  
 4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ]-3-{4  
 -[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェ  
 ニル}プロパノエート、  
 メチル 2-{[3-(デシルオキシ)-4-メトキシベ  
 ンゾイル]アミノ}-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-  
 4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリ  
 ル)オキシ]フェニル}-2-(ヘプタノイルアミノ)ブ

ロパノエート、  
 メチル 2-(ブチルアミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 メチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-(ウンデカノイルアミノ)プロパノエート、  
 メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 エチル 2-アミノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ]カルボニル)アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、  
 エチル 2-(ベンゾイルアミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、  
 エチル 2-([3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル]アミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、  
 エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、およびエチル 2-アミノ-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート。

【請求項21】請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項22】炎症性疾患の治療に使用される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】アレルギー性疾患の治療に使用される、請求項21に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】発明の分野

本発明は、肥満細胞の脱顆粒および好酸球の脱顆粒を抑制するキノリン誘導体、イソキノリン誘導体、およびシンノリン誘導体に関し、更にはこれを含んでなる抗炎症剤および抗アレルギー剤に関する。

【0002】背景技術

近年、気管支喘息は抗原吸入により始まるアレルギー反

応により、気道狭窄、粘膜浮腫、気道粘液の過剰分泌さらにこれらが亢進して非特異性気道過敏性慢性気道炎症を形成していることを特徴とした疾患とされている (NH LBI/WHO Workshop Report:Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Publication Number 95-3659(1995)) が、これらアレルギー性炎症反応の進展、成立には肥満細胞、好酸球が大きく関わっていると考えられている。即ち抗原吸入後の即時型のアレルギー反応では肥満細胞からヒスタミンをはじめとする化学伝達物質が放出 (すなわち、脱顆粒) され、気道の狭窄、炎症反応を引き起こす。さらに化学伝達物質の放出により即時型反応の数時間後好酸球を中心とした炎症性細胞が気道局所に浸潤し、細胞障害性蛋白質が脱顆粒され、遅発型反応とよばれる気道の再度の狭窄、炎症反応が引き起こされる。これらの反応が繰り返されることで喘息は重症慢性化が進んでいくとされている (最新医学第49巻臨時増刊号、102頁(1994))。

【0003】一方、気管支喘息の治療薬として肥満細胞の化学伝達物質脱顆粒抑制薬が用いられているが、その効力は充分であるとは言い難い (アレルギーの領域第4巻10号67頁1997年)。この原因のひとつとしてこれまでに汎用されてきたラット腹腔肥満細胞などのげっ歯類由来肥満細胞の薬剤に対する感受性がヒト肥満細胞と異なっている可能性が考えられている (第一回 免疫薬理研究会 要旨集42頁1997年)。また、好酸球の機能抑制などの作用により気道炎症を抑制するステロイドは肥満細胞の化学伝達物質遊離に対しては抑制効果を示さず (アレルギーの領域、第4巻、第9号、27頁 (1997))、副作用が懸念されている (診断と治療、第81巻、1185頁 (1993))。さらに、好酸球の脱顆粒を抑制する治療薬はステロイド以外ではテオフィリンが知られているが、その好酸球脱顆粒抑制活性は高いとはいえない (The Journal of Immunology 第146巻、第8号、2712頁 (1991))。

【0004】

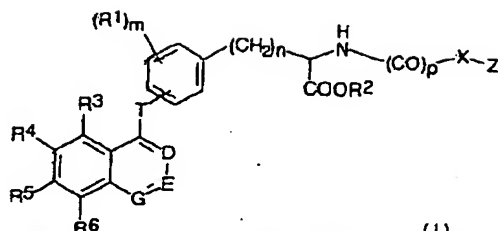
【発明の概要】本発明者らは、今般、気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患や炎症性疾患の病態に深く関わっている肥満細胞と好酸球の脱顆粒を抑制する新規化合物を見いだした。これらの化合物は、従来汎用されてきたげっ歯類由来の細胞ではなく、ヒト由来の肥満細胞および好酸球の脱顆粒を抑制することが確認された。本発明はかかる知見に基づくものである。

【0005】従って、本発明は、ヒト肥満細胞およびヒト好酸球の脱顆粒を抑制する化合物を提供することを目的とする。

【0006】本発明による化合物は、下記式 (I) の化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物である：

【0007】

【化2】



(上記式中、 $R^1$ は、同一または異なってもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_2-C_4$ アシル、アラルキル基、または $C_6-C_{14}$ アリールカルボニル基であり、ここで $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_2-C_4$ アシル、アラルキル基、および $C_6-C_{14}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $m$ は、0～4の整数であり、 $R^2$ は、水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、またはアラルキル基であり、ここで、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、または $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、ここで、 $C_1-C_4$ アルキル基および $C_1-C_4$ アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $D$ 、 $E$ 、および $G$ は、同一または異なってもよく、それぞれ、 $CH$ または $N$ であり、但し、 $D$ 、 $E$ 、および $G$ のうち少なくとも1つは $N$ であり、 $T$ は、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、または $C_1-C_4$ アルキレン基であり、 $n$ は、0～6の整数であり、 $p$ は、0または1を表し、 $X$ は、結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、 $C_2-C_6$ アルケニレン基、 $O$ 、または $NH$ であり、ここで、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基および $C_2-C_6$ アルケニレン基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $Z$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、あるいは窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1以上の異種原子を含む5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表し、ここで、 $C_1-C_{12}$ アルキル基および $C_2-C_6$ アルケニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、および5～14員の飽和または不飽和複素環

式基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_6-C_{14}$ アリールオキシ基、アラルキル基、またはアラルキルオキシ基（基または基の一部としての $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく、但し、 $X$ が、結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表すときは、 $Z$ が $C_1-C_{12}$ アルキル基または $C_2-C_6$ アルケニル基を表すことはない。）

本発明による化合物は、抗炎症剤および抗アレルギー剤として有用である。

【0008】

【発明の具体的説明】定義

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルケニル」、または「アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル、アルケニル、またはアルコキシを意味する。

【0009】炭素数が1～6個のアルキル基（ $C_1-C_6$ アルキル基）の例としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $s$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、ネオペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、1-エチルプロピル基などが挙げられる。

【0010】炭素数が1～6個のアルコキシ基（ $C_1-C_6$ アルコキシ基）の例としては、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、 $i$ -プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、 $i$ -ブトキシ基、 $s$ -ブトキシ基、 $t$ -ブトキシ基、1-エチルプロポキシ基などが挙げられる。

【0011】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。

【0012】基または基の一部としての $C_6-C_{14}$ アリール基とは、炭素数6～14の芳香族炭化水素環由来の置換基を意味する。 $C_6-C_{14}$ アリール基の例としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナンスレニル基等が挙げられる。

【0013】基または基の一部としてのアラルキル基とは、上記のような $C_6-C_{14}$ アリール基により置換された $C_1-C_4$ アルキル基を意味する。例えば、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

【0014】5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、5～14員の飽和または不飽和複素環式化合物由来の置換基を意味する。5～14員の飽和または不飽和複素環式化合物としては、含窒素複素環式化合物、含酸素複素環式化合物、含硫黄複素環式化合物、および異種原

子を組み合わせて含む複素環式化合物が挙げられる。含窒素複素環式化合物の例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、カルバゾール、プリン、プテリジン、トリアゾール、トリアジン、アクリジン等が挙げられる。

【0015】含酸素複素環式化合物の例としては、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、4H-ピラン等が挙げられる。

【0016】含硫黄複素環式化合物の例としては、チオフェン、ベンゾチオフェン等が挙げられる。

【0017】異種原子を組み合わせて含む複素環式化合物の例としては、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等が挙げられる。

【0018】本明細書中、Meはメチル基、MeOはメトキシ基、Etはエチル基、EtOはエトキシ基、Buはブチル基、BuOはブトキシ基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基を、それぞれ表す。

#### 【0019】化合物

R<sup>1</sup>は、好ましくは、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子）またはメトキシ基を表す。

【0020】mは、好ましくは、0～2の整数を表す。mが1のとき、R<sup>1</sup>は、好ましくは、ベンゼン環の3位に結合する。

【0021】R<sup>2</sup>は、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基（特に、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基）を表す。

【0022】R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>は、好ましくは、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基を表し、更に好ましくは、水素原子またはメトキシ基を表す。R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子を表し、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子またはメトキシ基を表す場合が好ましい。

【0023】D、E、およびGは、好ましくは、次の

(1)～(3)のいずれかの組み合わせを表す：(1)

D=CH、E=CH、G=N（キノリン誘導体）；

(2) D=CH、E=N、G=N（シンノリン誘導体）；

(3) D=N、E=CH、G=CH（イソキノリン誘導体）。

【0024】Tは、好ましくは、Oを表し、Tが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位（ベンゼン環の3位または4位）で結合している。

【0025】nは、好ましくは、0～2の整数を表す。

【0026】Xが表すC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキレン基は、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキレン基を表す。Xが表すC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレン基、好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニレン基を表す。

【0027】Zは、好ましくは、水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基（好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、

例えば、t-ブチル基）、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール基（好ましくは、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基）、5～14員の飽和または不飽和複素環式基（好ましくは、5～10員の飽和または不飽和複素環式基、例えば、キノリル基）を表す。

【0028】Zが表すC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基、5～14員の飽和または不飽和複素環式基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、フッ素原子）、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基（好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、例えば、ブチル基）、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルコキシ基（好ましくは、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基、例えば、ブトキシ基、デシルオキシ基）、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロペンチルオキシ基）、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリールオキシ基（好ましくは、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールオキシ基、例えば、フェノキシ基）、またはアラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ基）が挙げられる。

【0029】Zの置換基または置換基の一部としてのC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルコキシ基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール基、およびアラルキル基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子）が挙げられる。置換されたZとしては、トリフルオロメチル基が挙げられる。

【0030】本発明による化合物の好ましい群としては、R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している化合物、R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子を表し、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子またはメトキシ基を表す化合物、およびR<sup>1</sup>が、ハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子を表し、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合している化合物が挙げられる。

【0031】本発明による化合物の好ましい群としては、pが1であり、Xが結合、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキレン基（例えば、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—）、またはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレン基（例えば、—CH=CH—）を表す化合物（アミド化合物）が挙げられる。この場合、Zは、好ましくは、水素原子、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール基（例えば、フェニル基、ナフチル基）、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基（例えば、キノリル基）を表す。

【0032】本発明による化合物の好ましい群としては、pが1であり、XがOまたはNHを表す化合物（ウレタン化合物、ウレア化合物）が挙げられる。この場

合、Zは、好ましくは、 $C_1-C_{12}$ アルキル基（例えば、*t*-ブチル基）、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基（例えば、フェニル）、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す。

【0033】本発明による化合物の好ましい群としては、pが0であり、Xが結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表す化合物（アミン化合物）が挙げられる。この場合、Zは、好ましくは、水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基（例えば、フェニル基）、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す。

【0034】本発明による化合物の好ましい例としては、また、nが0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、Xが結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、Zが水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物、nが0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが1であり、XがOまたはNHを表し、Zが $C_1-C_{12}$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物、およびnが0～2の整数を表し、 $R^1$ がハロゲン原子またはメトキシ基を表し、mが0～2の整数を表し、 $R^2$ が $C_1-C_4$ アルキル基を表し、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子またはメトキシ基を表し、TがOを表し、かつTが結合するベンゼン環とメタ位またはパラ位で結合しており、pが0であり、Xが結合、 $C_1-C_{12}$ アルキレン基、または $C_2-C_6$ アルケニレン基を表し、Zが水素原子、 $C_6-C_{14}$ アリール基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、または5～14員の飽和または不飽和複素環式基を表す化合物が挙げられる。

【0035】本発明による化合物の特に好ましい例は下記の通りである。

1. エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、
2. エチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)プロパノエート、

ノリル)オキシ]フェニル)-2-([3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)プロパノエート、

3. メチル 2-([3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート]-2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)プロパノエート、

4. エチル 2-([4-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

5. メチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

6. メチル 2-([3-(ブトキシ-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

7. エチル 2-([3-(4-ジメトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

8. メチル 2-([4-(4-ブチルベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

9. メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([2-(フェノキシベンゾイル]アミノ)プロパノエート、

10. メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([1-ナフチルカルボニル]アミノ)プロパノエート、

11. メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([2-ナフチルカルボニル]アミノ)プロパノエート、

12. エチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([3-キノリルカルボニル]アミノ)プロパノエート、

13. メチル 2-([2-(クロロベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

14. メチル 2-([3-(クロロベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

15. メチル 2-([4-(クロロベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート、

16. メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([2-フルオロベンゾイル]アミノ)プロパノエート、

17. メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-([3-フルオロベ



ンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 18. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 19. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(3-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 20. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 21. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパノエート、  
 22. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(2-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 23. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 24. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(4-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート、  
 25. メチル 2- [(3-アミノベンゾイル)アミノ]-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 26. メチル 2- [(2-アミノベンゾイル)アミノ]-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 27. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-ヨードフェニル}プロパノエート、  
 28. エチル 3-{3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ]プロパノエート、  
 29. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニル}プロパノエート、  
 30. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロフェニル}プロパノエート、  
 31. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{3- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 32. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-

-ジメトキシ-1-イソキノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 33. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 34. メチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- (4-キノリルオキシ)フェニル}プロパノエート、  
 35. ブチル 2-(ベンゾイルアミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 36. メチル 2- [(3- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ]-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 37. メチル 2- [(3-(デシルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 38. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- (ヘプタノイルアミノ)プロパノエート、  
 39. メチル 2-(ブチルアミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 40. メチル 3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2- (ウンデカノイルアミノ)プロパノエート、  
 41. メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 42. エチル 2-アミノ-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 43. エチル 2- [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 44. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ]カルボニル]アミノ)-3-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート、  
 45. エチル 2- [(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-2-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、  
 46. エチル 2-(ベンゾイルアミノ)-2-{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}アセテート、  
 47. エチル 2- [(3- [(3-(シクロペンチルオキシ)-

シ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル]アミノ)-2-  
-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]  
フェニル]アセテート、

48. エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミ  
ノ]-2-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)  
オキシ]フェニル]アセテート、および

49. エチル 2-アミノ-2-{4-[(6,7-ジメ  
トキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート。

【0036】本発明による化合物は、それらの酸付加塩  
および塩基付加塩であってもよい。酸付加塩としては、  
塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸と  
の塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ  
酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタン  
スルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との  
塩が挙げられる。

【0037】また、塩基付加塩としては、例えばアルカ  
リ金属化合物との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩

など)、アルカリ土類金属化合物との塩(例えばカルシ  
ウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩や有機  
塩基(例えばトリエチルアミン、エタノールアミンな  
ど)との塩などを挙げることができる。

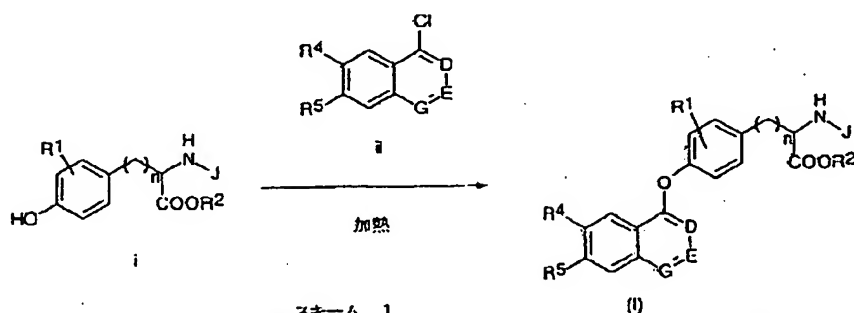
【0038】本発明による化合物は、溶媒和物であって  
もよい。溶媒和物としては、水和物やエタノール和物を  
挙げられる。

#### 【0039】化合物の製造

本発明による化合物は、例えば、化合物iと化合物iiを  
適当な溶媒中(例えばo-キシレンなど)、もしくは無  
溶媒で、塩基性条件下(例えば4-ジメチルアミノピリ  
ジシン存在下)加熱することにより製造できる(スキ  
ーム1)。スキーム1中、記号は式(1)で定義した内容  
を表し、Jは-(CO)p-X-Z(p, X, Zは式  
(1)で定義した内容を表す)を表す。

#### 【0040】

#### 【化3】

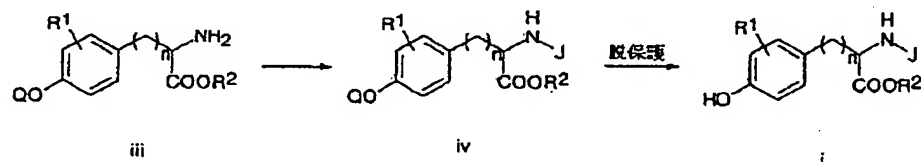


ここで用いた化合物iは以下の方法により製造できる。  
即ち水酸基を適当な保護基Q(例えば、t-ブチルやベ  
ンジルなど)により保護し、カルボキシ基を適当な置  
換基R<sup>2</sup>(例えばメチルやエチル)で置換した化合物ii  
i(例えばO-t-ブチルチロシンエチルエステルな  
ど)に対し、公知の方法により適当なカルボン酸、カル  
ボン酸塩化物またはカルボン酸無水物を作用させるこ  
とにより対応するアミド化合物ivを得る。化合物iiiに  
適当なアルキル化剤(例えばベンジルブロマイドなど)を  
作用させるか、公知の方法により還元的アルキル化を行

うことによって対応する二級アミン化合物ivが得られ  
る。また化合物iiiに対し、適当なイソシアナートを作  
用させるか、トリホスゲン処理後に適当なアミンを作用  
させることにより対応するウレア化合物ivが、トリホス  
ゲン処理後に適当なアルコールを作用させることにより  
対応するウレタン化合物ivがそれぞれ得られる。得られ  
た化合物ivの水酸基の保護基Qを除去することによりi  
を製造できる(スキーム2)。

#### 【0041】

#### 【化4】

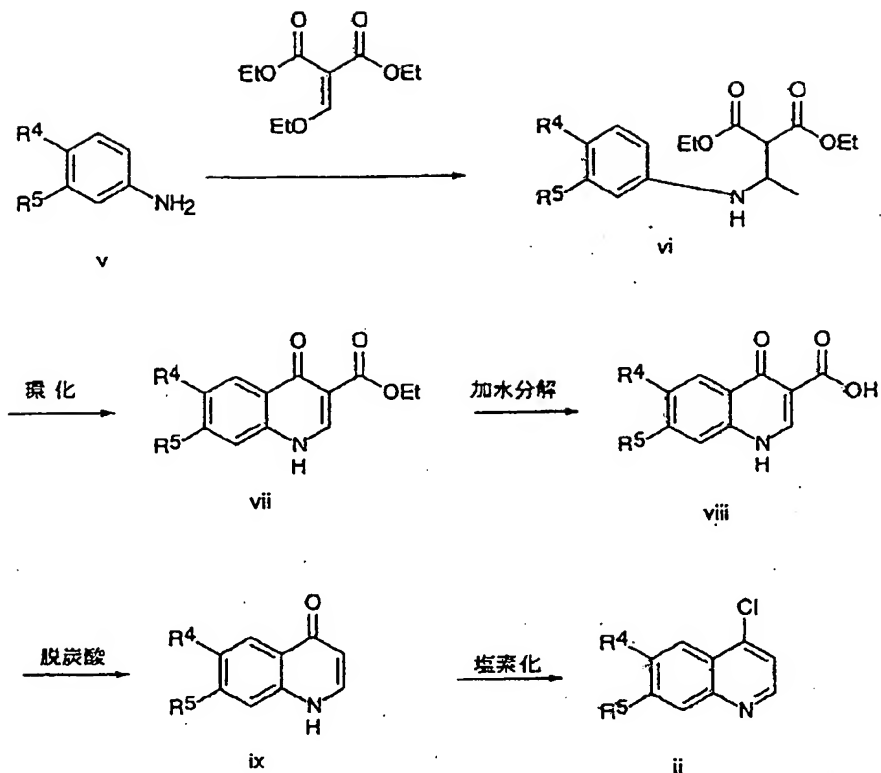


また化合物iiは、そのいくつかについては市販品からスキ  
ーム23に示すように適当な置換基を有するアニリンvをエト  
キシメチレンマロン酸ジエチルと加熱することにより化  
合物viが得られる。化合物viを加熱閉環し化合物viiと  
した後、加水分解、脱炭酸を行うことにより4-キノ  
リノン誘導体ixが得られる。4-キノリノン誘導体ixを  
常法(例えばオキシ塩化リンなど)によって塩素化する  
ことにより4-クロロキノリノン誘導体iiを製造すること

また化合物iiは、そのいくつかについては市販品からスキ  
ーム23に示すように適当な置換基を有するアニリンvをエト  
キシメチレンマロン酸ジエチルと加熱することにより化  
合物viが得られる。化合物viを加熱閉環し化合物viiと  
した後、加水分解、脱炭酸を行うことにより4-キノ  
リノン誘導体ixが得られる。4-キノリノン誘導体ixを  
常法(例えばオキシ塩化リンなど)によって塩素化する  
ことにより4-クロロキノリノン誘導体iiを製造すること

ができる。  
【0043】

【化5】



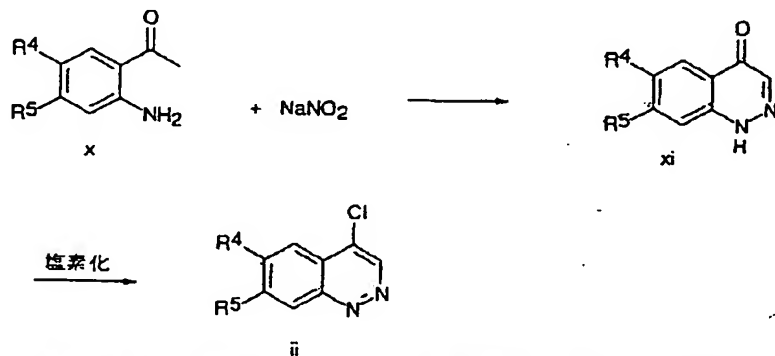
4-クロロシンノリン誘導体の製造法は、J. Chem. Soc., 1954, 1381などに記載されている。即ち、スキーム4に示すように適当な置換基を有するo-アミノアセトフェノンxのアミノ基をジアゾ化することにより化合物xiが得られる。化合物xiを常法（例えばオキシ塩化リンな

スキーム 3

ど）によって塩素化することにより4-クロロシンノリン誘導体iiを製造することができる。

【0044】

【化6】

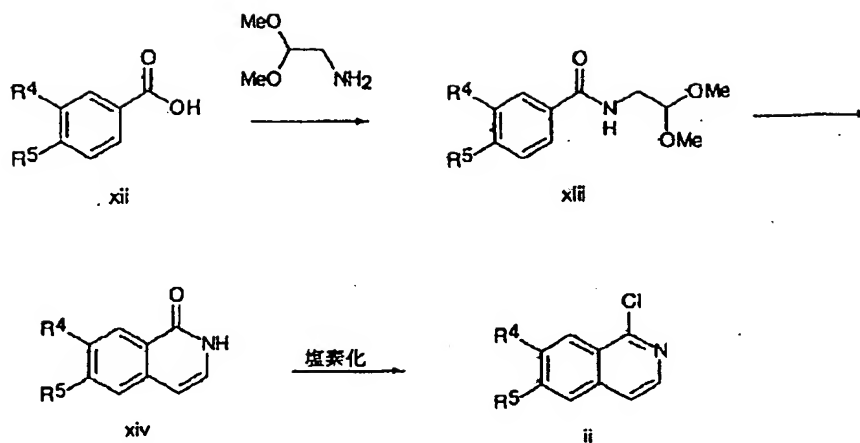


1-クロロイソキノリン誘導体は、以下のスキーム5の反応によって製造できる。即ち、適当な置換基を有する安息香酸xiiにアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールを作用させることにより化合物xiii得、次いで酸性条件下で閉環させることにより化合物xivが得られる。

スキーム 4  
化合物xivを常法（例えばオキシ塩化リンなど）によって塩素化することにより1-クロロイソキノリン誘導体iiを製造することができる。

【0045】

【化7】



#### 化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、ヒト肥満細胞および／またはヒト好酸球の脱顆粒を強く抑制する。

【0046】一方、肥満細胞の脱顆粒は、アレルギー性喘息（気管支喘息を含む）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎）、蕁麻疹、掻痒、アレルギー性結膜炎、アナフィラキシーなどのようなアレルギー性疾患や、気管支炎、急性気管支炎などの炎症性疾患の原因または増悪化の要因となっている（呼と循 44巻12号1240頁1996年、最新医学49巻臨時増刊号102頁1994年）。

【0047】また、好酸球の脱顆粒は、アレルギー性喘息（気管支喘息を含む）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎）などのアレルギー性疾患や、好酸球性肺炎、肺癌、ホジキン氏病、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、結節性動脈周囲炎、皮膚筋炎、好酸球性筋膜炎、木村病、自己免疫性水疱症（例えば、天疱瘡、類天疱瘡、妊娠性疱瘡、ジューリング疱疹状皮膚炎）、乾癬など炎症を伴う疾患の原因または増悪化の要因となっている（日本臨床第51巻3号260頁1993年）。

【0048】更に、肥満細胞の脱顆粒抑制剤および好酸球の脱顆粒抑制剤は抗アレルギー剤および抗炎症剤として有用である（治療学第29巻、第2号、23頁、39頁（1995））。

【0049】従って、本発明による化合物は抗アレルギー剤および抗炎症剤として有用である。

【0050】本発明のもう一つの態様として、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、上記のような疾患（例えば、アレルギー性疾患や炎症性疾患）の治療および予防に使用することができる。なお、本発明においては、炎症性疾患の一部がアレルギー性疾患に含まれることがあり、アレルギー性疾患の一部が炎症性疾患に含まれることがある。

【0051】本発明による化合物は、合目的な任意の

投与経路、具体的には、ヒト以外の動物の場合には腹腔内投与、皮下投与、静脈または動脈への血管内投与及び注射による局所投与などの方法が、またヒトの場合は静脈内投与、動脈内投与、注射による局所投与、腹腔、胸腔への投与、経口投与、吸入投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与、経皮吸収、または直腸投与により投与することが可能である。本発明による化合物は、そのまま投与されてもよいが、薬理学的に許容される担体とともに医薬組成物と処方されて投与されることが好ましい。医薬組成物の処方、投与方法、投与目的を考慮して適宜決定されてよいが、例えば、注射剤、懸濁剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、吸入剤、軟膏剤、クリーム剤等の形態で投与することができる。

【0052】溶剤として、例えば水、生理食塩水等が、可溶化剤としては、例えばエタノール、ポリソルベート剤が、賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニトール、マルトース、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム等が、結合剤としては、例えばデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム等が、崩壊剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等が、安定剤としては、例えば乳糖、マンニトール、マルトース、ポリソルベート類、マクロゴール類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等があげられる。また、必要に応じて、グリセリン、ジメチルアセトアミド、70%乳酸ナトリウム、界面活性剤、塩基性物質（例えば、エチレンジアミン、エタノールアミン、炭酸ナトリウム、アルギニン、メグルミン、トリスアミノメタン）を添加することもできる。これらの成分を用いて、注射剤、錠剤、顆粒剤、吸入剤またはエアゾール剤、カプセル剤等の剤型に製造することができる。

【0053】化合物の投与量は、種々の状況を勘案して、連続的または間欠的に投与したときに総投与量が一定量を越えないように定められる。具体的には、成人1

日あたり0.01~500mg程度である。定量噴霧式吸入剤では、1噴霧0.01~0.5mlになるように調節され、1噴霧あたり0.001~10mg程度である。使用される正確な投与量は、投与経路、投与方法、患者の年齢、体重及び症状に依存し、臨床医師または獣医師により決定される。

【0054】本発明によれば、有効量の式(I)の化合物またはその薬理学的許容しうる塩もしくは溶媒和物を、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患に罹ったヒトまたはヒト以外の動物に投与することを含む、これらの疾患の治療法が提供される。式(I)の化合物の投与方法は上記記載に準じて行うことができる。

【0055】

【実施例】本発明を下記例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0056】下記例において、次の略語を用いる。DM SO:ジメチルスルホキシド、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、WSC・HCl:1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド。

【0057】下記例において用いた試薬はすべて市販品または市販品から合成したものを用いた。

合成例1 エチル 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート  
3, 4-ジメトキシアニリン(Aldrich社)(15.0g)とジエチルエトキシメチレンマロネート(Aldrich社)(23.8ml)を120℃で1時間攪拌した。ジフェニルエーテル(150ml)を加え、270℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾集し、表題化合物を13.5g、84%の収率で得た。

【0058】合成例2 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸  
合成例1で得たエチル 6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート(19.8g)にメタノール(160ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液(240ml)を加え、1.5時間加熱還流した。室温に冷却の後、10%塩酸(480ml)を加え、析出した結晶を濾集し、表題化合物を16.7g、97%の収率で得た。

【0059】合成例3 6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-キノリノン

合成例2で得た6, 7-ジメトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸(20.0g)にジフェニルエーテル(250ml)を加え、280℃で30分間攪拌した。室温に冷却の後反応液にメタノール(20ml)、クロロホルム(60ml)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を8.2g、48%の収率で得た。

【0060】合成例4 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ

シキノリン

合成例3で得た6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-キノリノン(7.72g)にオキシ塩化リン(10.5ml)を加え、30分間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、得られた油状物をクロロホルムに溶解した。氷冷下水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した後、クロロホルムで抽出した。水層を10%水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。それぞれのクロロホルム層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を7.5g、89%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.36 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 223 (M<sup>+</sup>)

【0061】合成例5 3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシ安息香酸

イソバニリン(5.3g)(Aldrich社)をDMF(40ml)に溶解し、シクロベンチルブロマイド(4.5ml)、ヨウ化カリウム(300mg)、炭酸カリウム(7.22g)を加え、70℃で23時間攪拌した。室温に冷却の後、反応液にトルエンを加え、2規定水酸化カリウム水溶液で洗浄した。水層をトルエンで抽出し、それぞれのトルエン層をあわせて水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、トルエンを減圧留去した。得られた油状物を80%酢酸(60ml)に溶解し、スルファミン酸(3.87g)と亜塩素酸ナトリウム(3.61g)の水溶液(30ml)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した結晶を濾集し、酢酸エチルに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を塩酸で酸性にした後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を5.24g、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$  1.59-1.67 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.83-4.87 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H)

【0062】合成例6 エチル 2-([3-(シクロベンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例5で得た3-シクロベンチルオキシ-2-メトキシ安息香酸(1.0g)をDMSO(50ml)に溶解

し、チロシンエチルエステル (1.77 g)、HOBt (630 mg)、WSC·HCl (1.22 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。室温に冷却の後水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1.77 g、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.29 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.61 (bs, 4H), 1.78–1.98 (m, 4H), 3.13 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.19 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 4.21 (dd,  $J=7.3, 14.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.79–4.82 (m, 1H), 5.00 (dt,  $J=5.5, 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.71–6.74 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (dd,  $J=1.8, 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H)

**【0063】実施例1** エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (1)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (合成例4) (314 mg)、エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (合成例6) (600 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (206 mg) を  $\alpha$ -キシレン (6 ml) に加え、180℃で5時間攪拌した。室温に冷却の後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、482 mg、収率55%で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.32 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.58–1.63 (m, 2H), 1.79–1.98 (m, 6H), 3.24 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.36 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.24–4.28 (m, 2H), 4.81–4.85 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J=5.5, 12.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.58 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.24–7.28 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1

H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 614 ( $M^+$ )

**【0064】合成例7** 3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸

イソバニリン (2.08 g) と3-プロモペンタン (2.55 ml) を用い、合成例5と同様の方法で、表題化合物を1.93 g、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  0.99 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.67–1.80 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 6.91 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=1.8, 8.6\text{ Hz}$ , 1H)

**【0065】実施例2** エチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-{[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ}プロパノエート (2)

合成例7で得た3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸 (231 mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (合成例4) (147 mg) を用いて実施例1と同様の方法で、表題化合物を155 mg、47%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  0.96 (dt,  $J=2.4, 7.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.33 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.71 (m, 4H), 3.25 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.36 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.18–4.20 (m, 1H), 4.24–4.28 (m, 2H), 5.07 (d,  $J=5.5, 12.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J=6.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.41 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H)

**【0066】合成例8** メチル (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノエート

合成例5で得られた3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド (1.02 g) をTHF (20 ml) に溶解し、(トリフェニルフォスホラニリデン)酢酸メチル (3.1 g) を加え70℃で12時間攪拌した。室温に冷却の後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を1.31 g、定量的な収率で得た。

【0067】合成例9 (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペン酸

合成例8で得られたメチル (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノエート (1.31g) をメタノール (25ml) に溶解し、2規定水酸化カリウム水溶液 (4.75ml) を加え、室温で10時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで洗浄し、水層を塩酸で酸性に調整した後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を1.01g、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.63 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.79-4.81 (m, 1H), 6.28 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H)

【0068】合成例10 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノイル)アミノ)プロパノエート

合成例9で得られた (E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペン酸 (405mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、O-tert-ブチル-クロシンメチルエステル塩酸塩 (Kokusen Chemicals 社) (578mg)、WSC $\cdot$ HCl (387mg) を加え室温で2時間攪拌した。飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を501mg、66%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.33 (s, 9H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 6H), 3.16 (dd,  $J=2.4, 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.78-4.81 (m, 1H), 5.00 (dt,  $J=5.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 358 ( $M^+$ )

【0069】合成例11 メチル 2-((E)-3-

-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノイル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例10で得られたメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノイル)アミノ)プロパノエート (450mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を395mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.59-1.66 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 6H), 3.11 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.17 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.79-4.81 (m, 1H), 5.01 (dt,  $J=5.5, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.24 (d,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H)

【0070】実施例3 メチル 2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノイル)アミノ)-3-(4-[[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)プロパノエート (3)

合成例11で得たメチル 2-((E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロパノイル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (372mg) と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (合成例4) (233mg) を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を52mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.58-1.64 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 6H), 3.20 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.33 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.78-4.80 (m, 1H), 5.07 (dt,  $J=5.5, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.26 (d,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J=$

1. 8, 8. 5 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8. 5 Hz, 2H), 7. 24-7. 26 (m, 2H), 7. 55 (s, 2H), 7. 56 (d, J=15. 3 Hz, 1H), 8. 47 (d, J=5. 5 Hz, 1H)

**【0071】合成例12 4-シクロベンチルオキシ-3-メトキシ安息香酸**

バニリン (1. 53 g) を用いて、合成例5と同様な方法で表題化合物を2. 15 g、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1. 59-1. 68 (m, 2H), 1. 81-2. 03 (m, 6H), 3. 91 (s, 3H), 4. 86 (tt, J=3. 1, 6. 1 Hz, 1H), 6. 91 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 58 (d, J=1. 8 Hz, 1H), 7. 73 (dd, J=1. 8, 8. 5 Hz, 1H)

**【0072】合成例13 エチル 2-([4-(シクロベンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート**

合成例12で得た4-シクロベンチルオキシ-3-メトキシ安息香酸 (200 mg) を用いて、合成例6と同様な方法で、表題化合物を370 mg、定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1. 29 (t, J=7. 3 Hz, 3H), 1. 56-1. 64 (m, 2H), 1. 79-1. 99 (m, 5H), 3. 13 (dd, J=5. 5, 14. 0 Hz, 1H), 3. 19 (dd, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1H), 3. 86 (s, 3H), 4. 20 (d, J=7. 9 Hz, 1H), 4. 22 (dd, J=1. 2, 7. 9 Hz, 1H), 4. 81 (dq, J=3. 1, 6. 1 Hz, 1H), 4. 99-5. 03 (m, 1H), 6. 52 (d, J=7. 3 Hz, 1H), 6. 71-6. 74 (m, 2H), 6. 84 (d, J=7. 3 Hz, 1H), 7. 00 (d, J=8. 5 Hz, 2H), 7. 20 (dd, J=1. 8, 7. 9 Hz, 1H), 7. 35 (d, J=1. 8 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 427 ( $\text{M}^+$ )

**【0073】実施例4 エチル 2-([4-(シクロベンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (4)**

合成例13で得たエチル 2-([4-(シクロベンチルオキシ)-3-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (250 mg) と4-クロロ6, 7-ジメトキシキノリン (合成例4)

(131 mg) を用いて実施例1と同様な手法で、表題化合物を156 mg、43%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1. 33 (t, J=7. 0 Hz, 3H), 1. 57-1. 66 (m, 2H), 1. 79-2. 01 (m, 6H), 3. 25 (dd, J=5. 5, 13. 4 Hz, 1H), 3.

36 (dd, J=5. 8, 13. 7 Hz, 1H), 3. 89 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 4. 22-4. 30 (m, 2H), 4. 78-4. 84 (m, 1H), 5. 08 (dt, J=5. 8, 7. 3 Hz, 1H), 6. 47 (d, J=5. 5 Hz, 1H), 6. 61 (d, J=7. 3 Hz, 1H), 6. 86 (d, J=7. 9 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8. 5 Hz, 2H), 7. 21-7. 29 (m, 3H), 7. 40 (d, J=2. 4 Hz, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 48 (d, J=5. 5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 614 ( $\text{M}^+$ )

**【0074】合成例14 3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド**

イソバニリン (1. 0 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1. 09 g)、ベンジルブロマイド (0. 94 ml) を加え、50分間加熱還流した。室温に冷却の後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を1. 61 g、定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3. 97 (s, 3H), 5. 20 (s, 2H), 6. 99 (d, J=7. 9 Hz, 1H), 7. 32-7. 34 (m, 1H), 7. 36-7. 40 (m, 2H), 7. 44-7. 48 (m, 4H), 9. 82 (s, 1H)

**【0075】合成例15 3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸**

合成例14で得た3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド (1. 61 g) を用いて、合成例5と同様な手法で表題化合物を1. 26 g、73%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3. 84 (s, 3H), 5. 13 (s, 2H), 7. 07 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 32-7. 35 (m, 1H), 7. 39-7. 42 (m, 2H), 7. 45 (d, J=6. 7 Hz, 2H), 7. 53 (d, J=1. 8 Hz, 1H), 7. 57 (dd, J=1. 8, 8. 5 Hz, 1H)

**【0076】合成例16 メチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパノエート**

合成例15で得た3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸 (1. 26 g) を用いて、合成例10と同様な方法で表題化合物を定量的に2. 53 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1. 32 (s, 9H), 3. 16 (dd, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1H), 3. 21 (dd, J=6. 1, 14. 0 Hz, 1H), 3. 74 (s, 3H), 3. 92



(s, 3H), 5.01 (dt, J=6.1, 7.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.21 (dd, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.3 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 491 (M<sup>+</sup>)

【0077】合成例17 メチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例16で得たメチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパノエート (250mg) を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を定量的に224mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 3.11 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (dt, J=5.5, 7.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.3 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 435 (M<sup>+</sup>)

【0078】実施例5 メチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-[(6-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (5)

合成例17で得たメチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (190mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を50.7mg、19%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.08 (d, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.08 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.9 Hz, 1H),

7.09 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 622 (M<sup>+</sup>)

【0079】合成例18 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[ (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル) アミノ]プロパノエート

合成例16で得たメチル 2-([3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパノエート (2.51g) を酢酸エチル (20ml) に溶解し、水酸化パラジウム (251mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物を1.58g、77%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 1.32 (s, 9H), 3.16 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.03 (dt, J=5.5, 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.27 (d, J=11.0 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M<sup>+</sup>)

【0080】合成例19 メチル 2-[ (3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル) アミノ]-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパノエート

合成例18で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[ (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル) アミノ]プロパノエート (300mg) とヨウ化ブチル (0.1ml) を用い、合成例14と同様の手法で表題化合物を337mg、98%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 3.18 (dd, J=5.5, 13.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.5, 13.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.02 (dt, J=5.5, 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1

H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 457 (M<sup>+</sup>)

**【0081】合成例20** メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例19で得られたメチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]プロパノエート (303mg) を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を290mg、ほぼ定量的な収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 3.13 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.04 (t, J=7.3 Hz, 2H), 5.03 (dt, J=5.5, 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 401 (M<sup>+</sup>)

**【0082】実施例6** メチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (6)

合成例20で得たメチル 2-[(3-ブトキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (255mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を68mg、18%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=5.5, 12.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 588 (M<sup>+</sup>)

**【0083】合成例21** エチル 2-[(3,4-ジ

メトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

3,4-ジメトキシ安息香酸 (150mg) を用いて、合成例6と同様な方法で表題化合物を308mg、定量的な収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.13 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.22 (dd, J=7.3, 13.4 Hz, 2H), 5.01 (dt, J=4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 373 (M<sup>+</sup>)

**【0084】実施例7** エチル 2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (7)

合成例21で得たエチル 2-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (250mg) を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を179mg、48%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.25 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.25 (dd, J=2.4, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=2.4, 7.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=5.5, 12.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 560 (M<sup>+</sup>)

**【0085】合成例22** メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]プロパノエート

p-ブチル安息香酸 (103mg) をDMF (3ml) に溶解し、O-tert-ブチル-α-クロシンメチルエステル塩酸塩 (Kokusan Chemicals 社) (200mg)、WSC·HCl (134mg)、HO

Bt (78mg)、トリエチルアミン(0.1ml)を加え室温で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を204mg、86%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.93 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (s, 9H), 1.56–1.62 (m, 4H), 2.64 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 5.14 (dt,  $J=5.9, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.90–6.93 (m, 2H), 7.01–7.04 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.61–7.64 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 411 ( $M^+$ )

**【0086】合成例23** メチル 2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例22で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]プロパノエート(180mg)を用いて、合成例11と同様の方法で表題化合物を154mg、98%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.92 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 1.37 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.64 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.13 (dd,  $J=5.4, 14.1\text{Hz}$ , 1H), 3.21 (dd,  $J=5.4, 14.1\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 5.06 (dt,  $J=5.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.72–6.76 (m, 2H), 6.97–7.00 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.63–7.67 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 355 ( $M^+$ )

**【0087】実施例8** メチル 2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]-3-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (8)

合成例23で得たメチル 2-[(4-ブチルベンゾイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(130mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を73mg、37%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.90 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.27–1.38 (m, 2H), 1.53–1.62 (m, 2H), 2.

63 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (dd,  $J=5.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.07–5.13 (m, 1H), 6.41 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.19–7.24 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.46 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)  
質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 542 ( $M^+$ )

**【0088】合成例24** メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート

2-フェノキシ安息香酸(124mg)を用いて、合成例22と同様の方法で表題化合物を280mg、定量的な収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1.24 (s, 9H), 3.06 (dd,  $J=6.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.13 (dd,  $J=5.4, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 3H), 5.01 (dt,  $J=5.4, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.66–6.69 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J=1.0, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.91–6.94 (m, 2H), 6.97–7.01 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.32–7.40 (m, 3H), 8.20 (dd,  $J=1.7, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 447 ( $M^+$ )

**【0089】合成例25** メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート

合成例24で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート(254mg)を用いて、合成例11と同様の方法で表題化合物を213mg、95%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  3.02 (dd,  $J=6.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.12 (dd,  $J=5.4, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H), 5.00 (dt,  $J=5.4, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.44–6.48 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J=0.7, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.85–6.89 (m, 2H), 6.95–6.98 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.31–7.40 (m, 3H), 8.18 (dd,  $J=1.7, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 391 ( $M^+$ )

**【0090】実施例9** メチル 3-[4-[(6,7-

ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-  
[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート  
(9)

合成例25で得たメチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート(187mg)を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を92mg、33%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  3.14 (dd,  $J=6.5, 13.8\text{Hz}$ , 1H), 3.28 (dd,  $J=5.1, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.08-5.14 (m, 1H), 6.28 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J=1.0, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.11-7.39 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J=1.7, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 578 ( $M^+$ )

【0091】合成例26 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート

1-ナフタレンカルボン酸(0.13ml)を用いて、合成例10と同様な方法で表題化合物を296mg、定量的な収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  1.33 (s, 9H), 3.18 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 5.17 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.90 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.24 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 405 ( $M^+$ )

【0092】合成例27 メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート

合成例26で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート(253mg)を用いて、合成例11と同様な方法で表題化合物を212mg、98%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  3.11 (dd,  $J=6.7, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.32 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.8

1 (s, 3H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.43 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J=1.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.90 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.11-8.13 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 349 ( $M^+$ )

【0093】実施例10 メチル 3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート  
(10)

合成例27で得たメチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(1-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート(176mg)を用いて、実施例1と同様な方法で表題化合物を84mg、30%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  3.24 (dd,  $J=6.7, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.26 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (dd,  $J=6.7, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.93 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.44 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 536 ( $M^+$ )

【0094】実施例11 メチル 3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]プロパノエート  
(11)

2-ナフタレンカルボン酸(100mg)を合成例9の化合物の代わりに用いて、順に合成例10、合成例11、実施例1の方法に従い、表題化合物を55mg、2%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  3.27 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.42 (dd,  $J=5.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 6.41 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.79 (dd,  $J=1.7, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.92

(m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 536 (M<sup>+</sup>)

**【0095】実施例12** エチル 3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(3-キノリルカルボニル)アミノ]プロパノエート (12)

3-キノリンカルボン酸 (210mg) を合成例5の化合物の代わりに用いて、順に合成例6、実施例1の方法に従い表題化合物を60mg、10%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H), 3.30 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.45 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 5.16 (dd, J=6.1, 12.8Hz, 1H), 6.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.91-7.93 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 9.22 (d, J=1.8Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 551 (M<sup>+</sup>)

**【0096】合成例28** メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]プロパノエート

O-tert-ブチル-チロシンメチルエステル塩酸塩 (Kokiusan Chemicals 社) (200mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、o-クロロベンゾイルクロリド (0.1ml)、トリエチルアミン (0.21ml) を加え室温で1時間攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を285mg、定量的な収率で得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ 1.32 (s, 9H), 3.17 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.27 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.05 (d, J=6.1, 13.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.91-6.92 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.61 (d, J=1.8, 7.3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 389 (M<sup>+</sup>)

**【0097】実施例13** メチル 2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート (13)

合成例28で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(2-クロロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (227mg) を合成例10の化合物の代わりに用いて、順に合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を85mg、24%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ 3.24 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.41 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.13 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.50 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (dd, J=1.8, 7.3Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 520 (M<sup>+</sup>)

**【0098】実施例14** メチル 2-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート (14)

m-クロロ安息香酸 (91mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を76mg、31%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ 3.22 (dd, J=5.5, 14.0Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.8, 13.7Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (dt, J=5.5, 7.4Hz, 1H), 6.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 520 (M<sup>+</sup>)

**【0099】実施例15** メチル 2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート (15)

p-クロロ安息香酸 (91mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施

例1の方法にしたがって表題化合物を63mg、27%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.23 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.10 (dd,  $J=5.5$ , 12.8Hz, 1H), 6.46 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.70 (d,  $J=6.7$ Hz, 2H), 8.48 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 520 ( $M^+$ )

【0100】実施例16 メチル 3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (16)

o-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を94mg、30%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.24 (dd,  $J=6.1$ , 14.0Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J=6.1$ , 14.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.12-5.16 (m, 1H), 6.45 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.21-7.40 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (dt,  $J=1.8$ , 7.9Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 504 ( $M^+$ )

【0101】実施例17 メチル 3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(3-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (17)

m-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を71mg、24%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.22 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 6.42 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.19-7.26

(m, 3H), 7.37-7.51 (m, 5H), 8.46 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 504 ( $M^+$ )

【0102】実施例18 メチル 3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (18)

p-フルオロ安息香酸 (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を58mg、19%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.24 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J=5.5$ , 13.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.10 (dd,  $J=5.5$ , 12.8Hz, 1H), 6.44 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 6.59 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 4H), 7.22 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.48 (d,  $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 504 ( $M^+$ )

【0103】実施例19 メチル 3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート (19)

m-メトキシ安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を69mg、30%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3.22 (dd,  $J=5.6$ , 13.9Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J=5.6$ , 13.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 6.41 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 516 ( $M^+$ )

【0104】実施例20 メチル 3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート (20)

p-メトキシ安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実

施例1の方法にしたがって表題化合物を69mg、23%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.23 (dd,  $J=5.5, 14.1\text{Hz}$ , 1H), 3.36 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.12 (dt,  $J=5.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.48 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 516 ( $\text{M}^+$ )

【0105】実施例21 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパノエート (21)

p-トリフルオロメチル安息香酸 (88mg) をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を57mg、25%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.26 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.12 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.72 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.87 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 8.48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 554 ( $\text{M}^+$ )

【0106】実施例22 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(2-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (22)

o-ニトロベンゾイルクロリド (0.1ml) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を60mg、19%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3.29 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.41 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 6.

45-6.49 (m, 2H), 7.14 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.70 (m, 4H), 8.08 (dd,  $J=1.2, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 531 ( $\text{M}^+$ )

【0107】実施例23 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (23)

m-ニトロベンゾイルクロリド (155mg) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を92mg、27%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.26 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.11 (dt,  $J=5.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33-8.38 (m, 1H), 8.46 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.54 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 531 ( $\text{M}^+$ )

【0108】実施例24 メチル 3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-[(4-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (24)

p-ニトロベンゾイルクロリド (155mg) をo-クロロベンゾイルクロリドの代わりに用いて、順に合成例28、合成例11、実施例1の方法にしたがって表題化合物を85mg、25%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  3.27 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.12 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (s, 2H), 7.91 (dd,  $J=1.8, 6.7\text{Hz}$ , 2H), 8.29 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 531 ( $\text{M}^+$ )

【0109】実施例25 メチル 2-[(3-アミノ

ベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (25)

実施例23で得たメチル 3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(3-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (68mg) を酢酸エチル-THF-メタノールの混合溶媒 (4ml、2:1:1) に溶解し、水酸化パラジウム (7mg) を加え水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、反応液を減圧濃縮の後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を17mg、26%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  3.11 (dd,  $J=5.6, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 3.30 (dd,  $J=5.6, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (dd,  $J=5.6, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 501 ( $M^+$ )

【0110】実施例26 メチル 2-[(2-アミノベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (26)

実施例22で得たメチル 3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(2-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノエート (36mg) をTHF (2ml) に溶解し、水酸化パラジウム (3mg) を加え水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除いた後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を24mg、69%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  3.20 (dd,  $J=6.0, 13.8\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.42 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 501 ( $M^+$ )

【0111】合成例29 3-ヨードチロシンエチル

エステル

3-ヨードチロシン (1.0g) をエタノールに懸濁し、少量の濃硫酸を加え25時間加熱還流した。室温に冷却の後氷冷した飽和炭酸水素水溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、表題化合物を1.06g、96%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  1.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.76 (dd,  $J=7.3, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (dd,  $J=5.5, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (dd,  $J=7.3, 14.0\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)

【0112】実施例27 エチル 2-[(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-ヨードフェニル]プロパノエート (27)

合成例29で得た3-ヨードチロシンエチルエステル (284mg) を合成例5の化合物の代わりに用いて、順に合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を138mg、50%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  1.34 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.78-2.00 (m, 5H), 3.22 (dd,  $J=5.2, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 3.32 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.82-4.87 (m, 1H), 5.05 (dt,  $J=6.1, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 740 ( $M^+$ )

【0113】実施例28 エチル 3-[3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-2-[(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート (28)

3-クロロチロシン塩酸塩を3-ヨードチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を131mg、39%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1.3



4 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.61-2.05 (m, 8H), 3.23 (dd, J=5.6, 13.9 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=5.6, 13.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 4.28 (dd, J=7.3, 13.9 Hz, 2H), 4.84-4.85 (m, 1H), 5.06 (dd, J=5.6, 13.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (bs, 2H), 7.28 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.39 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H)

【0114】実施例29 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-メトキシフェニル]プロパノエート (29)

3-メトキシチロシンを3-ヨードチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を76mg、28%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.54-1.97 (m, 8H), 3.23 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=6.1, 14.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (s, 6H), 4.21-4.28 (m, 2H), 4.78-4.83 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 644 (M<sup>+</sup>)

【0115】実施例30 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロフェニル]プロパノエート (30)

3-フルオロチロシンを3-ヨードチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を106mg、33%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 1.31 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.52-1.98 (m, 8H), 3.22 (dd, J=5.5, 14.0

Hz, 1H), 3.34 (dd, J=5.8, 13.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.05 (dt, J=6.1, 6.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.8, 11.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 632 (M<sup>+</sup>)

【0116】実施例31 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (31)

m-チロシンを3-ヨードチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法にしたがい、表題化合物を129mg、38%の収率で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ 1.23 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.52-1.96 (m, 8H), 3.20 (dd, J=5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.33 (dd, J=5.8, 13.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.08-4.23 (m, 2H), 4.76-4.81 (m, 1H), 5.04 (dt, J=6.1, 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.06 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 614 (M<sup>+</sup>)

【0117】合成例30 1-クロロ-6,7-ジメトキシイソキノリン

3,4-ジメトキシ安息香酸 (Aldrich社)

(3.04g)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (Aldrich社) (2.18ml)とWSC·HCl (3.85g)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られたN1-(2,2-ジメトキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド (3.34

g)に濃硫酸(7.0ml)を加え、70℃で12時間攪拌した。室温に冷却の後、氷水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和炭酸水素水溶液で中和、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた6, 7-ジメトキシ-1, 2-ジヒドロキシ-1-イソキノリン

(1.09g)にオキシ塩化リン(5.0ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解の後、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。これをクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を909mg、25%の収率で得た。

【0118】実施例32 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)オキシ]フェニル}プロパノエート (32)

1-クロロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリン(合成例30)(131mg)を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を81mg、22%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  1.33 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.55-2.02 (m, 8H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 5.09 (dt,  $J=5.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.28 (dd,  $J=2.2, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 614 ( $M^+$ )

【0119】合成例31 6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-シンノリノン

2'-アミノ-4', 5'-ジメトキシアセトフェノン (Aldrich社) (1.09g)を塩酸(65ml)に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム(424mg)水溶液(10ml)を加え10分間攪拌し、70℃でさらに2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水に懸濁の後酢酸ナトリウムで中和した。結晶を濾集し、水、メタノール、エーテルで順に洗浄した後、減圧乾燥し表題化合物を988mg、85%の収率で得た。

【0120】合成例32 4-クロロ-6, 7-ジメトキシシンノリン

合成例31で得た6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロキシ-4-シンノリノン(1.20g)をオキシ塩化リン(5ml)に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルムに溶解し、氷冷した

炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。これをクロロホルムで抽出、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物を680mg、52%の収率で得た。

【0121】実施例33 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)オキシ]フェニル}プロパノエート (33)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシシンノリン(合成例32)(105mg)を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を132mg、45%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$  1.33 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.56-2.01 (m, 8H), 3.27 (dd,  $J=5.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.37 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.07 (dt,  $J=6.1, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.41 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 615 ( $M^+$ )

【0122】実施例34 メチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-[4-(4-キノリルオキシ)フェニル]プロパノエート (34)

4-クロロキノリン (Aldrich社) (73mg)を用いて、実施例1と同様の方法で、表題化合物を75mg、31%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1.56-2.02 (m, 8H), 3.23 (dd,  $J=5.4, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (dd,  $J=5.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.79-4.82 (m, 1H), 5.08 (dd,  $J=5.6, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (dq,  $J=1.2, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dq,  $J=1.5, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.65 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ): 540 ( $M^+$ )

【0123】合成例33 N-ベンゾイル-O-ベンジ

#### ルーチロシンメチルエステル

O-ベンジルルーチロシンメチルエステル塩酸塩 (506 mg) をDMF (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.53 ml)、塩化ベンゾイル (0.22 ml) を加え室温で5分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物を538 mg、87%の収率で得た。

#### 【0124】合成例34 N-ベンゾイルルーチロシンメチルエステル

合成例33で得たN-ベンゾイルルーチロシンメチルエステル (536 mg) をメタノールに溶解し (20 ml)、2規定水酸化カリウム水溶液を (0.76 ml) 加え室温で13時間攪拌した。水を加えてエーテルで洗浄し、水層を塩酸で酸性にした後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。得られた結晶をDMF (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (211 mg)、ヨウ化ブチル (0.23 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を369 mg、68%の収率で得た。

#### 【0125】合成例35 N-ベンゾイルルーチロシンメチルエステル

合成例34で得たN-ベンゾイルルーチロシンメチルエステル (369 mg) を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒に溶解し (6 ml、5:1)、水酸化パラジウム (45 mg)、シクロヘキセン (2.0 ml) を加え、8時間加熱還流した。室温に冷却の後水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、表題化合物を247 mg、81%の収率で得た。

#### 【0126】実施例35 ブチル 2-(ベンゾイルアミノ)-3-[[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]プロパノエート (35)

合成例35で得たN-ベンゾイルルーチロシンメチルエステル (212 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を175 mg、53%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.95-1.00 (m, 3H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J=5.6, 13.7$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J=5.6, 13.7$  Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.46 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2

H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.75 (d,  $J=9.5, 2$  Hz), 8.45 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)

#### 【0127】合成例36 3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸

合成例9で得られた(E)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-プロペオン酸 (497 mg) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (76 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、表題化合物を439 mg、87%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) :  $\delta$  1.57-1.64 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.65 (t,  $J=7.9$  Hz, 3H), 2.89 (t,  $J=7.9$  Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.73-4.77 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H)

#### 【0128】合成例37 メチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ]プロパノエート

合成例36で得た3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-プロパン酸 (439 mg) を用いて、合成例10と同様の手法で表題化合物を687 mg、83%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) : 1.32 (s, 9H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.85 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J=1.8, 7.9$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J=3.7, 14.0$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J=5.5, 14.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.85 (dt,  $J=5.5, 7.9$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J=1.8, 7.9$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 4H)

#### 【0129】合成例38 メチル 2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート

合成例37で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ]プロパノエート (647 mg) を用いて、合成例11と同様の方法で表題化合物を568 mg、98%の収率

で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1. 56-1. 63 (m, 2H), 1. 78-1. 94 (m, 6H), 2. 40-2. 54 (m, 2H), 2. 80-2. 91 (m, 2H), 2. 93-3. 01 (m, 2H), 3. 71 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H), 5. 86 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6. 66-6. 73 (m, 4H), 6. 75-6. 79 (m, 3H)

**【0130】実施例36** メチル 2-((3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート (36)

合成例38で得たメチル 2-((3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (502mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を185mg、25%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1. 53-1. 61 (m, 2H), 1. 76-1. 93 (m, 6H), 2. 42-2. 57 (m, 2H), 2. 84-2. 94 (m, 2H), 3. 06-3. 17 (m, 2H), 3. 75 (s, 3H), 3. 78 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 4. 08 (s, 3H), 4. 74 (bs, 1H), 4. 89-4. 94 (m, 1H), 5. 92 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6. 48 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 6. 73 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 6. 78 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7. 02 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7. 06 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7. 56 (s, 1H), 7. 61 (bs, 1H), 8. 48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 628 ( $M^+$ )

**【0131】実施例37** メチル 2-([3-(デシルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート (37)

合成例18で得たメチル 3-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]-2-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]プロパノエート (300mg) と1-ブロモデカンを用いて、合成例14と同様の方法でアルキル化した後、順に合成例11、実施例1の方法に従い表題化合物を197mg、48%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  0. 87 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 1. 13-1. 36 (m, 14H), 1. 41-1. 47 (m, 2H), 1. 81-1. 87 (m, 2H), 3. 24 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3. 36 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3. 81 (s, 3

H), 3. 90 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 5. 10 (dd,  $J=5.5, 12.8\text{Hz}$ , 1H), 6. 47 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6. 58 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6. 85 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7. 11 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7. 23-7. 27 (m, 3H), 7. 41 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7. 55 (s, 2H), 8. 47 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 672 ( $M^+$ )

**【0132】実施例38** メチル 3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-2-(ヘプタノイルアミノ)プロパノエート (38)

ヘプタン酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を43mg、20%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0. 85 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 1. 22-1. 30 (m, 6H), 1. 55-1. 69 (m, 2H), 2. 19 (dt,  $J=1.2, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3. 09 (dd,  $J=5.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3. 21 (dd,  $J=5.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3. 75 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 03 (s, 3H), 4. 91 (dt,  $J=5.9, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5. 93 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6. 42 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7. 08-7. 11 (m, 2H), 7. 14-7. 18 (m, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 8. 47 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 494 ( $M^+$ )

**【0133】実施例39** メチル 2-(ブチルアミノ)-3-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート (39)

酪酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を28mg、16%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0. 87 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1. 54-1. 64 (m, 2H), 2. 18 (dt,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3. 05 (dd,  $J=6.1, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 3. 16 (dd,  $J=5.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 3. 70 (s, 3H), 3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 4. 88 (dt,  $J=5.9, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5. 90 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6. 37 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7. 03-7. 07 (m, 2H), 7. 11-7. 14 (m, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 42 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 452 ( $M^+$ )

**【0134】実施例40** メチル 3-〔4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-2-(ウンデカノイルアミノ)プロパノエート (40)

パルミチン酸をp-ブチル安息香酸の代わりに用いて、順に合成例22、合成例11、実施例1の方法に従って表題化合物を78mg、28%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0.87 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.23-1.28 (m, 14H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.21 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.12 (dd,  $J=6.1, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (dd,  $J=6.1, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.94 (dt,  $J=6.1, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 550 ( $M^+$ )

**【0135】合成例39** メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-〔4-(tert-ブトキシ)フェニル〕プロパノエート

O-tert-ブチル-クロシンエチルエステル塩酸塩 (600mg) をメタノールに溶解し、ベンズアルデヒド (0.42ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (265mg) を加え室温で0.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を471mg、66%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1.33 (s, 9H), 2.91 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.19-7.29 (m, 5H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^+$ )

**【0136】実施例41** メチル 2-(ベンジルアミノ)-3-〔4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕プロパノエート (41)

合成例39で得たメチル 2-(ベンジルアミノ)-3-〔4-(tert-ブトキシ)フェニル〕プロパノエート (446mg) を用いて、順に合成例11、実施例1の方法にしたがって、表題化合物を50mg、14%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  2.92 (dd,  $J=7.3, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 2.9

6 (dd,  $J=6.6, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.59 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (s, 3H), 3.78 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.38 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 8H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 473 ( $M^+$ )

**【0137】合成例40** N-tert-ブトキシカルボニル-クロシンエチルエステル

クロシンエチルエステル (428mg) をDMF (10ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル-ジカルボネート (536mg)、トリエチルアミン (0.34ml) を加え、室温で50分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を486mg、76%の収率で得た。

**【0138】実施例42** エチル 2-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-3-〔4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕プロパノエート (42)

合成例40で得たN-tert-ブトキシカルボニル-クロシンエチルエステル (484mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を342mg、44%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.29 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.44 (s, 9H), 3.06 (dd,  $J=6.1, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (dd,  $J=6.1, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.21 (dd,  $J=6.7, 14.0\text{Hz}$ , 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 5.07 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 7.54 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 2H), 8.47 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

**【0139】実施例43** エチル 2-アミノ-3-〔4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕プロパノエート (43)

実施例42で得たエチル 2-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-3-〔4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕プロパノエート (317mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を226mg、89%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.29 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.94 (dd,  $J=7.3, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.13 (dd,  $J=5.5, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (dd,  $J=5.5, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.20 (dd,  $J=7.3, 14.0\text{Hz}$ , 2H), 6.48 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

**【0140】合成例41 2-シクロペンチルオキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン**

2-メトキシ-5-ニトロフェノール (2.07g) を用いて、合成例14と同様の方法で、表題化合物を2.18g、75%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.61-1.68 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.84-4.87 (m, 1H), 6.89 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (dd,  $J=2.4, 9.2\text{Hz}$ , 1H)

**【0141】合成例42 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン**

合成例41で得た2-シクロペンチルオキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (2.18g) を酢酸エチル (30ml) に溶解し、水酸化パラジウム (200mg) を加え水素雰囲気下室温で13時間撹拌した。水酸化パラジウムを濾過により除き、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物を1.73g、90%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.57-1.63 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.24 (dd,  $J=2.4, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H)

**【0142】実施例44 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ]カルボニル)アミノ-3-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート (44)**

合成例42で得た3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン (108mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、トリホスゲン (72mg)、ピリジン (90 $\mu$ l) を加え室温で20分間撹拌した。ここに、実施例43で得たエチル2-アミノ-3-(4-[(6,7-ジ

メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)プロパノエート (191mg) の塩化メチレン溶液 (5ml) を加え室温で1.5時間撹拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を219mg、66%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.28 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 6H), 3.10 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.21 (dd,  $J=6.1, 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.85 (dt,  $J=6.1, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.70 (dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

**【0143】実施例45 エチル 2-([3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]アミノ)-2-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)アセテート (45)**

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨード-D-ロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例6、実施例1の方法に従い、表題化合物を157mg、13%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.29 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.11-4.27 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 5.78 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (dd,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J=1.8, 6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 2H), 7.55 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.49 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 600 ( $M^+$ )

**【0144】実施例46 エチル 2-(ベンゾイルアミノ)-2-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル**

ル)オキシ]フェニル]アセテート (46)

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨードチロシンの代わりに用いて、合成例29の方法でエチルエステルとし、合成例6の方法で塩化ベンゾイルを作用させた後、実施例1の方法で、表題化合物を200mg、17%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1.26 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.23 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 5.79 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.38-7.57 (m, 6H), 7.84 (dd,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J=1.7$ , 8.7Hz, 2H), 8.47 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

【0145】実施例47 エチル 2-((3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパノイル)アミノ)-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (47)}

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンを3-ヨードチロシンの代わりに用いて、順に合成例29、合成例37、合成例38、実施例1の方法に従って表題化合物を204mg、10%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 6H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.91 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 5.60 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.70-6.72 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (bs, 1H), 8.50 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

【0146】実施例48 エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (48)}

D-4-ヒドロキシフェニルグリシンをチロシンエチルエステルの代わりに用いて、順に合成例40、実施例1の方法にしたがって、表題化合物を167mg、51%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.45 (bs, 9H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.15-4.30 (m, 2H), 5.36 (bs, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.51 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 482 ( $M^+$ )

【0147】実施例49 エチル 2-アミノ-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテート (49)}

実施例48で得たエチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]アセテートを用いて、実施例43の方法にしたがって、表題化合物を135mg、定量的な収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.49 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (FD-MS,  $m/z$ ) : 382 ( $M^+$ )

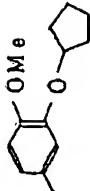
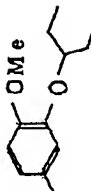
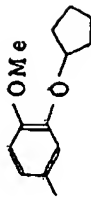


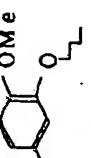


実施例1~49の化合物の構造は表1に示される通りである。

【0148】

【表1】

[0149]

表1

化合物番号	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	結合	P	X	Z
1	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
2	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
3	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	(E)-Cl=CH-	
4	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
5	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
6	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
7	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
8	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	

【例2】



【0150】

表1 (つづき)

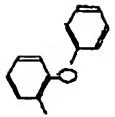

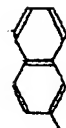
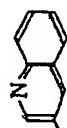

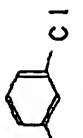
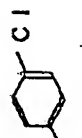

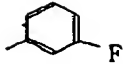
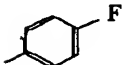
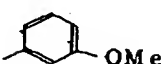
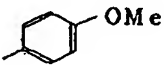
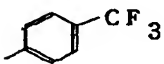

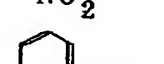
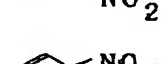

化合物	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
9	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
10	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
11	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
12	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
13	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
14	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
15	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							
16	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合							

表1 (つづき)

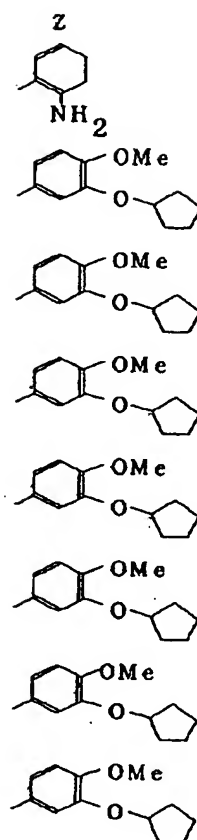
登録番号	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	Tの結合	p	X	Z
17	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
18	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
19	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
20	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
21	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
22	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
23	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
24	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
25	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	

【0151】

【表4】

表1 (つづき)

番号	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	T <sub>0</sub>	結合	p	X
26	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
27	I	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
28	Cl	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
29	MeO	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
30	F	1	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	バラ位	1	結合	
31	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	メタ位	1	結合	
32	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	N	CH	CH	O	バラ位	1	結合	
33	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	N	N	O	バラ位	1	結合	

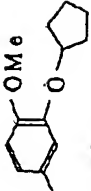


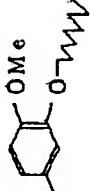




[0152]

[表5]

[0153]

表1 (つづき)

試料番号	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	結合位置	P	X	Z
34	-	0	1	Me	H	H	H	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
35	-	0	1	Bu	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
36	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
37	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合	
38	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H
39	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	メタ位	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H
40	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	H
41	-	0	1	Me	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	0	-CH <sub>2</sub> -	
42	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	O	
43	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	0	結合	H

【表6】

表1 (つづき)

実験例	R <sup>1</sup>	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D	E	G	T	D	X	Z
44	-	0	1	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	NH
45	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合
46	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	結合
47	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
48	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	1	O
49	-	0	0	Et	H	MeO	MeO	H	CH	CH	N	O	パラ位	0	結合

【0154】薬理試験例1 ヒト好酸球脱顆粒抑制試験  
ヒト末梢血好酸球の調製および好酸球脱顆粒実験はM. I deらの方法 (Journal of Immunological Methods 第168巻 187頁(1994)) に準じて以下に行った。

【0155】ヒト末梢血を緩衝液で希釈後、パーコール液 (比重1.082) に重層し、1000×g、4℃で30分間遠心した。上層部を除去し、沈殿した細胞に氷冷水を加え、ゆるやかに攪拌後、2倍濃度の緩衝液を加えた。これを300×gで5分間遠心し、上清を除いた。再度これに氷冷水を加え、同様に操作して上清を除去したものに、CD16結合磁気ビーズ (Miltenyi Biotec社製) を加え、氷冷下で1時間静置した。これにウシ胎児血清を添加した緩衝液を加えて得た細胞浮遊液を強磁場中でMACS (Miltenyi Biotec社製) カラムにかけ、通過した液を300×gで5分間遠心し、沈殿した

細胞を好酸球として用いた。

【0156】好酸球は $2 \times 10^5$  cells/mlとなるように0.1%ヒト血清アルブミン入りハイブリケア培地 (Hybridcare, ATCC製) に浮遊させた。好酸球浮遊液150μlに種々の濃度の被験化合物を混合した後、分泌型イムノグロブリンA結合セファロースビーズ (以下、sIgA-ビーズ) を50μl加えて刺激し、さらに2時間、37℃で培養後、その上清中に出てくる好酸球由来神経毒 (eosinophil-derived neurotoxin, 以下、EDN) をELISA法により定量した。この方法により、好酸球を刺激して起こる脱顆粒を50%抑制する各被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を表2に示す。

【0157】

【表7】

表2 ヒト肝臓球脱顆粒抑制活性

化合物(実施例番号)	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.6
2	0.3
3	0.6
4	0.4
5	0.25
6	0.6
7	0.2
8	0.75
9	5.5
10	0.3
11	1.8
12	0.2
13	0.6
14	0.4
15	0.5
16	0.2
17	0.4
18	0.5
19	0.5
20	0.4
21	0.4
22	0.6
23	0.38
24	0.5
25	0.8
26	0.6
27	0.3
28	0.4
29	0.85
30	0.4
31	0.6
32	0.5
33	0.4
34	3.0
35	0.4
36	0.7
37	5.0
38	2.1
39	0.3
42	0.65
43	0.14
44	0.8
45	0.7
46	8.6
48	3.5

#### 【0158】薬理試験例2 ヒト肥満細胞からの脱顆粒抑制試験

ヒト肥満細胞からの脱顆粒反応に対する抑制作用を測定した。ヒト肥満細胞は、柳田らの方法（柳田ら、Blood, 86巻、3705頁、1995年）に準じてヒト臍帯血から培養法により得た。細胞培養液中に最終濃度が1 μg/mlとなるようにヒトIgEを添加し、1時間以上培養し感作した。細胞を洗浄後、100 ng/mlのSCF (Stem Cell Factor) を含んだタイロード-HEPES緩衝液中に懸濁し、 $2 \times 10^4$  個/wellとなるようにプレートに分注した。さらに被験化合物を種々の濃度になるように添加し、30分間培養した。次に最終濃度が3 μg/mlとなるように抗ヒトIgE抗体を添加し、30分間培養した後、培養上清を回収した。脱顆粒抑制活性は、上清に含まれるトリプターゼ活性を指標にして、S.E. Lavensらの方法（Journal of Immunological Methods 第166巻、93頁（1993））に準じて求めた。すなわち、被験化合物を反応させた細胞から得られた上清中のトリプターゼ活性と刺激のみを加えて得られた上清中のトリプターゼ活性を比較して求めた。トリプターゼ活性は、50 μlの上清に100 μlの基質液（0.8 mMベンゾイル-DL-アルギニン-p-ニトロアニリド）を添加し、37℃

で静置し、405 nmの吸光度を測定して求めた。肥満細胞の脱顆粒を50%抑制する各被験化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）を表3に示す。

【0159】

【表8】

表3 ヒト肥満細胞脱顆粒抑制活性

化合物(実施例番号)	IC <sub>50</sub> (μM)
1	1.2
2	2.0
3	3.2
4	1.9
5	1.8
6	2.5
7	1.8
8	3.6
9	2.2
10	1.2
11	0.7
12	5.6
13	1.9
14	2.1
15	2.6
16	1.7
17	3.0
18	5.3
19	1.5
20	1.7
21	1.2
22	7.5
23	1.9
24	5.9
25	5.8
26	5.0
27	3.0
28	3.5
29	4.8
31	2.4
38	1.1
39	4.3
40	7.3
41	4.6
42	1.2
43	2.2
44	2.2
45	0.3
46	1.8
47	4.6
48	6.5
49	7.1

#### 【0160】薬理試験例3 細胞内cAMP濃度上昇試験

ヒト好酸球における被験化合物による細胞内cAMP濃度上昇試験は、ヒト好酸球を実施例85と同様に細胞を調製して以下のように実施した。

【0161】好酸球を $2 \times 10^6$  個を培地（RPMI1640-2.5 mM HEPES, pH7.3）浮遊させた細胞浮遊液270 μlを調製し、被験化合物を10 μMになるように添加し37℃で2分培養した。さらにsIgA-ビーズ $1 \times 10^5$  個(30 μl)を加え、8分間培養した。次に遠心して上清を除去し、氷冷した6%トリクロロ酢酸を加え、1時間氷冷しながら静置した後、遠心して上清を得た。この上清中のcAMP濃度を cAMP濃度測定キット（ヤマサ社製）にて測定した。結果は被験化合物を添加しないで同様に実施したときの細胞内cAMP濃度を100%としたとき、150%以上200%未満の細胞内cAMP濃度を示したものを+、200%以上の細胞内cAMP濃度を示したものを++と表し、表4に示す。

【0162】

【表9】

表4 ヒト肝臓における細胞内cAMP濃度上昇試験

化合物 (実験例番号)	評 価
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
22	+
23	++
26	++
27	++
29	++

【0163】薬理試験例4 ホスホジエステラーゼ活性阻害試験

ホスホジエステラーゼIIIおよびIVの活性阻害試験は、ホスホジエステラーゼIIIについてはR. E. Weishaarらの方法 (Biochem. Pharmacol. 35巻787頁(1986))に従って以下のように酵素を調製し、実施した。

【0164】ヒト末梢血に1/10量のACD-A液 (テルモ社製) を加え100×gで15分間遠心して得た多血小板血漿に、さらにACD-A液を15%量加え、よく混和した後、100×gで15分間遠心して得たペレットを血小板とした。この血小板をバッファー中でホモゲナイズした後、3000×gで20分間遠心して得た上清をDEAE-セルロースカラム (70mM酢酸ナトリウム、5mMメルカプトエタノール、pH6.5) に付した後、酢酸ナトリウム濃度を連続的に上昇させて溶出させ、ホスホジエステラーゼ活性のあるフラクションを得た。それらのフラクションの内、cAMPのみを基質とするフラクションを集め、濃縮してホスホジエステラーゼIIIとして用いた。

【0165】ホスホジエステラーゼIVについてはT. J. Tophyらの方法 (The Journal of Pharmacology and Expe-

rimental Therapeutics 263巻1195頁(1992)) に従って酵素を以下のように調製し、実施した。

【0166】U937細胞 (American Type Culture Collection) をバッファー中でホモゲナイズした後、100000×gで60分間遠心して得た上清をDEAE-スカラム (20mMピストリス、2.5mMジチオスレイトール、10mMEDTA、2mMベンズアピジン、20μg/mlソイビートリプシンインヒビター、100μg/mlバシトラシン、100μMパラトシル-L-リジンクロロメチルケトン、pH6.5) に付して洗浄した後、酢酸ナトリウムを加えた同じバッファーで酢酸ナトリウム濃度を連続的に上昇させて溶出させ、ホスホジエステラーゼ活性のあるフラクションを得た。それらのフラクションの内、cAMPのみを基質とし、ホスホジエステラーゼIV阻害薬であるロリブラムによりホスホジエステラーゼ活性が阻害されるフラクションを集め、濃縮してホスホジエステラーゼIVとして用いた。

【0167】いずれのホスホジエステラーゼも活性測定は次のようにして実施した。

【0168】5mM MgCl<sub>2</sub>を含んだ20mMトリス-塩酸バッファー (pH7.4) 中に被験化合物を添加しホスホジエステラーゼおよび [<sup>3</sup>H] cAMPを加え、30℃で30分間反応させた。その後チューブを100℃で2分間湯浴し、反応を止めた。その後冷却してコブラ毒素 (シグマ社製) を添加し、さらに30℃で10分間静置した。これに陰イオン交換樹脂 (Dowex 1, Cl型) を加え、混合した後15分間静置し遠心して、その上清を液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、生じた [<sup>3</sup>H] アデノシンを定量した。

【0169】各化合物の10μMにおけるホスホジエステラーゼ阻害活性の結果を表5に示す。

【0170】

【表10】

表5 各化合物の10μMにおけるホスホジエステラーゼ阻害活性 (%)

化合物 (実験例番号)	ホスホジエステラーゼIII	ホスホジエステラーゼIV
1	73%	73%
45	64%	52%

【0171】薬理試験例5 摘出モルモット気管弛緩作用試験

モルモット気管標本の作製はAkeasuの方法に準じて行った (Akeasu, J. Pharma. Pharmacol. 第4巻671頁(1952))。モルモットの頸部および筋肉を正中線に沿って切開し、口喉頭蓋軟骨下端より胸部に至るまでの頸部気管を取り出して、タイロドー-HEPES緩衝液中に浸した。十分に栄養液で濡らしたろ紙をシャーレ内に敷き、その上で外膜の疎性結合組織を取り除いた後、軟骨をつけたまま幅2-3mmのリングにし、それぞれ3個、互いに連結した。筋の対側の軟骨をハサミで開き標

本とし、37℃、CO<sub>2</sub>5%、O<sub>2</sub>95%の条件下のマグナス装置内につるした。標本の下端は固定し、上端は張力測定用トランスデューサー (日本光電工業、TB-611T) に連結して、その張力 (弛緩) をひずみ圧力用アンプ (日本光電工業、AP-621G) を用いて等尺性に記録した。実際には、カルバコール (3μM) によりあらかじめ収縮させたモルモット気管に、被験薬物をそれぞれ示された濃度になるように添加して起こる弛緩を記録した。カルバコールにより収縮して増加した張力を100%としたとき、被験薬物により弛緩して減少した張力を百分率で示した。結果を表6に示す。

【0172】

【表11】

表6 実施例45の化合物の各濃度におけるモルモット  
気管平滑筋弛緩作用

化合物(実施例番号)	30 $\mu$ M	100 $\mu$ M
45	34%	43%

---

フロントページの続き

(72)発明者 大 橋 裕

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式  
会社医薬探索研究所内